

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
"Санкт-Петербургский государственный университет"
Направление "Медицина"
Кафедра факультетской хирургии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф. Кащенко В.А.

« » _____

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
НА ТЕМУ: ГИПОПАРАТИРЕОЗ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНЫХ
ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Выполнила студентка

608 группы

Денисенкова Владислава Николаевна

Научный руководитель

д.м.н., проф. Слепцов Илья Валерьевич

Санкт-Петербург

2017 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и символов.....	3
Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	7
1.1 История открытия околощитовидных желез	7
1.2 Профилактика послеоперационного гипопаратиреоза	10
1.3 Предикторы послеоперационного гипопаратиреоза	13
1.4 Диагностика гипопаратиреоза	14
1.5 Лечение гипопаратиреоза.....	17
Глава 2. Описание материала и методов исследования	21
Глава 3. Результаты исследования	26
Заключение	44
Выводы	45
Список литературы	46
Приложения	52

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

5-АЛК - 5-аминолевулиновая кислота

ГПТ - гипопаратиреоз

ДТЗ - диффузный токсический зоб

ОЩЖ - околощитовидные железы

ПТГ - паратгормон

ЩЖ - щитовидная железа

УЗИ - ультразвуковое исследование

ВВЕДЕНИЕ

Эндокринная система, состоящая из желез внутренней секреции, играет очень важную роль, обеспечивая целостную работу всего организма. Нарушения в ее деятельности приводят к различным неблагоприятным последствиям.

Считается, что среди всех эндокринных заболеваний лидируют поражения поджелудочной и щитовидной желез (ЩЖ) [13]. Однако, опубликовано немного эпидемиологических исследований, которые бы показывали реальную обстановку по заболеваемости ЩЖ в России. В частности, имеются данные по Тверскому региону и Пермскому краю: доля заболеваний ЩЖ составляет 15% и 18,7%, что ставит заболевания ЩЖ на второе место среди эндокринных заболеваний после сахарного диабета. Более того, за последние 5-10 лет отмечается достоверный рост первичной заболеваемости ЩЖ в 1,3 и 2,5 раза соответственно [6, 10]. Многие врачи-эндокринологи связывают это с ухудшением экологической обстановки в мире (загрязнение окружающей среды, радиационные катастрофы, например, после чернобыльской катастрофы был выявлен рост заболеваемости раком ЩЖ с увеличением доли заболевших среди детей и подростков [8]), влиянием неблагоприятных социальных, психологических, алиментарных факторов. Также недостаток йода может приводить к поражению щитовидной железы. К сожалению, государственная программа массового йодирования соли, которая была начата в 2000 году в России, не привела к ожидаемому результату. В отличие от других стран (Хорватия, Австрия, Германия), где удалось добиться значительного снижения заболеваемости диффузным зобом [15].

Рост заболеваемости ЩЖ и ограниченные возможности использования радиойодтерапии привели к увеличению числа хирургических вмешательств. Только в Северо-западном центре эндокринологии и эндокринной хирургии ежегодно выполняются около 3

тысяч операций на щитовидной железе. Наиболее частым осложнением при этих оперативных вмешательствах является гипопаратиреоз [26]. Это клинический синдром, характеризующийся сниженной функцией околощитовидных желез (ОЩЖ) (уменьшением продукции паратгормона (ПТГ)), что обуславливает нарушение обмена кальция и фосфора [5]. Возникновение гипопаратиреоза связано с неумышленным удалением или нарушением кровоснабжения ОЩЖ, что объясняется трудностями их интраоперационной визуализации (тесное взаимоотношение ОЩЖ с жизненно-важными анатомическими структурами, малые размеры, различные варианты расположения данных желез) [24].

Несмотря на увеличение количества операций на ЩЖ, улучшение анестезиологического пособия, внедрение современного хирургического инструментария и аппаратуры, частота гипопаратиреоза остается всё еще значимой.

Частота транзиторного ГПТ после тиреоидэктомии, по данным различных авторов, варьирует от 18 до 36,9 % [7, 25, 38, 39, 44], а постоянного ГПТ от 1,2 до 5 % [25, 39, 44] (Таблица 1).

Таблица 1

Частота транзиторного и постоянного гипопаратиреоза в разных странах

Автор/ Страна/ Год	Вид оперативного вмешательства	Транзиторный гипопаратиреоз, %	Постоянный гипопаратиреоз, %
Reza Asari/ Austria/ 2008[25]	Тотальная тиреоидэктомия	24,1	1,2
Зенкова А.В./ Россия/ 2010[7]	Тиреоидэктомия + Субтотальная резекция ЩЖ	20	Не оценивали

McCullough/ Georgia/ 2013[38]	Тотальная тиреоидэктомия	36,9	Не оценивали
Powers J./ USA/ 2013[39]	Тиреоидэктомия	26	5
Ritter/ Wisconsin/ 2015[44]	Тотальная тиреоидэктомия	18	1,9

Несмотря на то, что имеется много публикаций, посвященных данной проблеме, до сих пор нет единых рекомендаций по профилактике (пред- и интраоперационной), диагностике и лечению гипопаратиреоза. Большая проблема в лечении ГПТ состоит в том, что период полужизни данного гормона очень короткий (до 2 минут) [33]. Именно поэтому заместительная гормональная терапия представляется серьезной задачей.

Таким образом, проблема послеоперационного гипопаратиреоза является важной, и все еще до конца не решенной.

Цель исследования:

Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с заболеваниями щитовидной железы путем внедрения высокотехнологичных методик.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту послеоперационного гипопаратиреоза после различных оперативных вмешательств на щитовидной железе;
2. Оценить возможность выполнения интраоперационной фотодинамической визуализации околощитовидных желез;
3. Оценить результаты применения видеотехники при оперативных вмешательствах на щитовидной железе.

Глава 1. Обзор литературы

1.1 История открытия околощитовидных желез

ОЩЖ относятся к группе эндодермальных желез и являются производными III и IV пар глоточных карманов. Обычно ОЩЖ располагаются на задней поверхности ЩЖ: две на верхнем полюсе и две на нижнем полюсе, в сумме четыре. Однако у небольшого количества людей может быть 3, 5, а иногда, и большее количество желез.

Во время операции достаточно сложно отличить ткань ОЩЖ от ткани ЩЖ и близлежащей жировой клетчатки. Тем не менее, железы имеют характерный горчично-желтый цвет.

Видимо, именно из-за вышеуказанных анатомических особенностей, ОЩЖ долгое время оставались без внимания и были обнаружены последними среди всех эндокринных желез. Лишь в 1850 году данные железы впервые были описаны куратором Музея естествознания в Лондоне Ричардом Оуэном при выполнении аутопсии носорога. Оуэн описывал ОЩЖ, как «небольшой компактный желтый железистый орган, прилегающий к щитовидной железе в том месте, где появляются вены» [40]. Однако данное открытие прошло незамеченным.

В 1863 году известный немецкий патологоанатом Рудольф Вирхов, скорее всего, обнаружил ОЩЖ, когда занимался описанием структуры шейного отдела тела человека. Он подчеркнул, что то, что он увидел, не было дополнительной долей ЩЖ или лимфатическим узлом, но не проявил к этому особого интереса.

И только спустя почти 30 лет, в 1880 году шведский студент-медик Иван Сандстром описал наличие железы, до тех пор никому неизвестной, у собак, кошек, кроликов, человека, тем самым окончательно доказав ее существование. Должного признания Сандстром за свое открытие не

получил, что скорее всего было связано с тем, что он так и не понял, в чем заключается функция ОЩЖ.

Впервые наличие тетании после выполненной тиреоидэктомии заметил Антон Волфер в 1879 году. Он считал, что удаление ЩЖ вызвало у пациента «гиперемию головного мозга». В итоге появилась теория о детоксикации, предполагавшая, что тремор и судороги вызываются токсинами ЩЖ и ОЩЖ, которые остались в кровотоке [32].

В 1891 году французский физиолог Евгений Глей при проведении экспериментов на крысах, кроликах и собаках отметил, что судороги после тиреоидэктомии возникают, если дополнительно удалить ОЩЖ. В дальнейшем он подтвердил, что даже изолированное удаление ОЩЖ приводит к такому же эффекту. Вероятно, Глей был первым, кто определил важность данных желез, и рекомендовал хирургам избегать повреждения ОЩЖ при проведении тиреоидэктомии.

В начале двадцатого века стало понятно, что ишемия или удаление ОЩЖ приводит к судорогам. Однако, главная теория заключалась в том, что железы выполняли детоксикационную функцию в организме человека (удаляли неизвестные токсины) [48].

Первые свидетельства взаимосвязи между ОЩЖ и обменом кальция появились в 1907 году, когда австрийский патологоанатом Якоб Эрдхайм, заметил, что пациенты, страдавшие остеомалацией, имели увеличенные ОЩЖ. К сожалению, он ошибочно верил в то, что железы увеличивались компенсаторно в ответ на болезнь костей.

Возможность лабораторного определения значений сывороточного кальция в 1909 году наконец-то позволила установить прямую пропорциональную зависимость между кальцием и ОЩЖ. Уильям МакКаллум первым описал уменьшение судорог у животных, которым вводил экстракт, полученный из ОЩЖ [37]. Одним из первых предположил, что судороги возникают из-за низкого уровня кальция в

сыворотке крови. Более того, он доказал, что корректировать состояние после удаления ОЦЖ можно с помощью инъекций кальция.

1.2 Профилактика послеоперационного гипопаратиреоза

Долгое время хирурги пытались усовершенствовать методику операций на ЩЖ. Огромный вклад в это привнес Теодор Кохер, который разработал методику, позволившую к 1884 году снизить смертность при тиреоидэктомии с 38% до 0,3% [11]. По большей части, его методика была направлена на уменьшение частоты послеоперационных кровотечений за счет тщательного выделения структур и соблюдения правил асептики и антисептики. Однако, процент специфических осложнений (паралич гортани из-за повреждения возвратного гортанного нерва и ГПТ за счет повреждения ОЩЖ) оставался высоким.

В дальнейшем для радикального лечения рака ЩЖ начали широко использовать центральную шейную лимфодиссекцию, что, конечно, не уменьшило частоту послеоперационного ГПТ [45]. При проведении лимфодиссекции ОЩЖ могут быть удалены вместе с окружающей жировой клетчаткой и лимфатическими узлами. Также может быть нарушено кровоснабжение желез. В связи с этим проблема интраоперационной визуализации ОЩЖ приобрела еще большую значимость.

Стало понятно, что необходимо искать такой метод интраоперационной визуализации ОЩЖ, который бы позволял надежно отличать их от жировой клетчатки и лимфатических узлов, при этом не приводя к нарушению их функции в послеоперационном периоде.

В итоге, появились идеи окрашивать ОЩЖ с целью их визуализации во время операции для снижения частоты повреждения.

Одним из первых и наиболее известных красителей является раствор метиленового синего [9]. Перед началом операции его вводят внутривенно капельно в дозе 5 мг/кг массы тела пациента, разведенного в 300-400 мл физиологического раствора. Инфузию осуществляют на

операционном столе со скоростью 40-50 кап/мин, в течение 60 минут. К моменту ревизии краситель успевает накопиться в ткани ОЦЖ, в связи с чем последние приобретают синее окрашивание.

Однако, данный метод не получил широкого применения. Во-первых, неизмененные ОЦЖ в 46% накапливают краситель [35], а измененные в трети случаев не окрашиваются. Во-вторых, введение метиленового синего приводит к изменению цвета кожных покровов. Более того, краситель еще в течение 3-х суток выделяется слизистой оболочкой желудка, кишечника и почками, что делает невозможным послеоперационное исследование мочи. И в-третьих, есть исследования, показывающие развитие энцефалопатии после применения метиленового синего в послеоперационном периоде (интересно, что развивалась энцефалопатия у пациенток, которые использовали лекарственные средства, изменяющие метаболизм серотонина) [47].

В последние годы был предложен метод интраоперационной визуализации ОЦЖ, основанный на использовании 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) и источника поляризованного света. Заключается он в том, что после накопления ОЦЖ 5-АЛК под действием поляризованного света железы светятся розово-оранжевым светом в то время, как остальные органы имеют темно-синий или черный цвет [23].

Группой ученых из Китая был разработан еще один метод по окрашиванию ОЦЖ. Во время операции вводя в ткань ЦЖ суспензию углеродных наночастиц, лимфатические узлы и ЦЖ окрашиваются в черный цвет, а ОЦЖ остаются интактными [29].

Используя новую методику интраоперационной визуализации ОЦЖ у пациентов с повторными операциями на ЦЖ получили следующие данные: транзиторный ГПТ развился у 7,41% пациентов, у которых применялась новая методика, и у 37,04% в контрольной группе (разница достоверна) [28].

Кроме интраоперационной визуализации ОЦЖ для снижения частоты послеоперационного ГПТ, предлагаются новые способы оперативных вмешательств, в частности, видеоассистированные операции. Казанские врачи писали, что благодаря лучшей визуализации во время операции, им удалось снизить травматичность операций на ЩЖ [19].

Роботизированные хирургические операции - новое направление в медицине. Это коснулось и эндокринной хирургии - было предложено проведение роботизированной тиреоидэктомии вместо традиционной тиреоидэктомии. Считалось, что роботизированный метод позволит улучшить визуализацию всех структур, обеспечит более широкую амплитуду движений хирурга, что, конечно, должно было привести к улучшению косметических результатов, уменьшению выраженности болевого синдрома и снижению послеоперационных осложнений. Однако, роботизированная тиреоидэктомия не оправдала надежд. Были отмечены: увеличение длительности операции, продолжительности госпитализации и частоты временного повреждения возвратного гортанного нерва. Что касается транзиторного и стойкого ГПТ, то достоверных различий в цифрах не было [16].

Несмотря на большое количество попыток предложить различные методы для снижения травматизации ОЦЖ, единственным признанным способом до сих пор остается отличное знание анатомо-топографических отношений в оперируемой области и бережное отношение к ОЦЖ.

1.3 Предикторы послеоперационного гипопаратиреоза

В последнее время врачи активно пытаются найти способы прогнозирования ГПТ. Это очень важно, так как пациентам из группы риска можно уже до операции или сразу после назначать соответствующую медикаментозную терапию, чтобы предотвратить развитие гипокальциемии.

До настоящего времени нет единого мнения о том, какие именно параметры можно отнести к факторам риска по развитию ГПТ. Одни исследования показывают, что молодой возраст пациента, женский пол, нозология, опыт хирурга, большой объём операции (тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией) [3, 18, 22] влияют на развитие послеоперационного ГПТ, а другие доказывают, что не влияют [25, 44].

Единственным доказанным фактором риска, который признается всеми врачами, является количество оставшихся после вмешательства ОЩЖ. В связи с этим, считалось, что прицельный поиск ОЩЖ поможет избежать послеоперационного ГПТ. Однако, было доказано, что нет существенной разницы в частоте послеоперационного ГПТ среди пациентов, у которых были идентифицированы 1-2 ОЩЖ, и среди пациентов, у которых удалось визуализировать 3-4 ОЩЖ [46].

Многие авторы считают, что именно определение ПТГ в сыворотке крови во время и после операции перспективно в качестве раннего метода разделения пациентов с гипо- и нормокальциемией [17].

В 2014 году было произведено исследование у пациентов с раком ЩЖ. Были выявлены следующие предикторы послеоперационной гипокальциемии: уровень 25(ОН)D перед операции менее 15 нг/мл и уровень ПТГ после операции в первый час и на следующий день менее 10 пг/мл. Значение ПТГ менее 10 пг/мл в первые сутки послеоперационного периода имеет 78% чувствительности и 92% специфичности [18].

1.4 Диагностика гипопаратиреоза

ОЦЖ вырабатывают ПТГ, функцией которого является регулирование уровня ионизированного кальция в крови, что достигается воздействием на три основных органа-мишени: кости, почки и кишечник. В норме ПТГ стимулирует высвобождение кальция из костей, откуда он потом попадает в кровоток. В почках ПТГ способствует реабсорбции кальция в канальцах и экскреции фосфатов с мочой [21]. Кроме того, ПТГ активирует гидроксилирование $25(\text{OH})\text{D}$, что приводит к образованию активной формы витамина D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. В свою очередь, витамин D увеличивает абсорбцию кальция из кишечника и реабсорбцию кальция в почках [34].

Если во время операции происходит повреждение ОЦЖ и/или нарушение их кровоснабжения, то снижается уровень ПТГ в крови, что в итоге приводит к характерной лабораторной триаде: гипокальциемии, гиперкальциурии и гиперфосфатемии [41].

Чаще всего ГПТ возникает в первые дни после операции, и может протекать бессимптомно или с яркой клинической картиной. Пациенты обычно жалуются на судорожные сокращения в различных мышцах (судороги рук, ног, мышц лица, редко бронхо- и ларингоспазм), нарушение функции внутренних органов, связанное с расстройством нервной регуляции (онемение пальцев рук, ног, лица, жар, нарушение аккомодации), психические расстройства (ухудшение памяти, нарушение сна, депрессивные состояния, неврозы), нарушение трофики органов (ломкость ногтей, сухость и шелушение кожи и нарушение роста волос).

Нарушение нервно-мышечной возбудимости может проявляться симптомами Хвостека и Труссо [4]. Симптом Труссо считается положительным, если возникает подергивание мимических мышц при постукивании в проекции лицевого нерва, а также при постукивании по менее известной точке, находящейся на границе наружной и средней трети

отрезка линии, соединяющей скуловую кость и угол рта. Однако, положительный симптом Хвостека бывает почти у 25% здоровых людей, и отрицательный симптом Хвостека у 29% пациентов с подтвержденной гипокальциемией [50].

При положительном симптоме Труссо рука приобретает характерный вид ("рука акушера") через несколько минут после раздувания манжеты сфигмоманометра. Считается, что данный симптом более чувствителен и специфичен, чем симптом Хвостека.

Одним из осложнений ГПТ, которое значительно снижает качество жизни пациентов, является катаракта. Считается, что ее развитие связано с отложением минеральных ионных комплексов в хрусталике из-за нарушения кальций-фосфорного обмена [1]. Более того, сниженная тубулярная реабсорбция кальция и экскреция фосфатов приводит к образованию камней в почках и в дальнейшем к почечной недостаточности [12]. Гипокальциемия также влияет на функционирование сердечной мышцы: удлиняется интервал QT, может развиваться тахикардия и фибрилляция желудочков [49].

Уровень ПТГ часто измеряют после операции на ЩЖ и используют для выявления пациентов, которые находятся в зоне риска по развитию послеоперационного ГПТ. Однако до сих пор нет единого мнения относительно того, как определить, что ОЩЖ восстановили свою функцию, и сколько должно пройти времени, чтобы считать ГПТ постоянным.

В 2008 году исследователи из Австрии показали, что диагноз ГПТ можно поставить, если уровень ПТГ, измеренного в первые сутки после операции меньше или равен 15 пг/моль и уровень сывороточного кальция (измеренный на второй день после операции, с пересчетом по альбумину) меньше 1,9 ммоль/л с наличием или при отсутствии симптомов, или в

диапазоне от 1,9 до 2,1 ммоль/л при наличии нервно-мышечных симптомов [25].

В 2015 году было проведено еще одно исследование по ГПТ. Американские исследователи предлагают диагностировать ГПТ при значении ПТГ меньше 10 пг/моль. Более того, у них появилась новая точка зрения на постановку диагноза постоянный ГПТ (до этого он устанавливался, если ОЩЖ не восстанавливали свою функцию в течение 6 месяцев). Согласно мнению американских ученых, диагноз постоянный ГПТ должен ставиться, если значение ПТГ не восстановилось в течение 1 года после операции или если уровень ПТГ восстановился за год (больше или равен 10 пг/мл), но пациент все еще нуждается в медикаментозной терапии для предотвращения симптомов гипокальциемии [44].

В Дублине в мае 2015 года состоялся конгресс Европейского общества эндокринологов, где были разработаны рекомендации по ведению хронического ГПТ. Участники данного общества предлагают ставить диагноз хронический ГПТ, если в лабораторных анализах имеются сниженные уровни ионизированного кальция/ сывороточного кальция с перерасчетом на альбумин и ПТГ (однако точные значения анализов и, сколько времени отведено околотитровидным железам на восстановление своей функции, не указываются). Также настойчиво рекомендуется измерять уровень магния, фосфора и 25(OH)D [12].

1.5 Лечение гипопаратиреоза

Коррекция гипокальциемии проводится с помощью препаратов кальция и витамина D (необходимо использовать его активные метаболиты - альфакальцидол, кальцитриол) [14].

В случае развития неотложной ситуации (ларингоспазм, генерализованные судороги) рекомендованы к выполнению следующие действия: введение глюконата кальция 10% 10 мл внутривенно со скоростью не более 2 мл в минуту. Если необходимо, то дополнительно вводится 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно [20].

При лечении необходимо контролировать уровень ионизированного кальция и не допускать гиперкальциемии. Согласно рекомендациям по хроническому ГПТ, целевые значения ионизированного кальция должны быть в диапазоне 1,10-1,25 ммоль/л, общего кальция с перерасчетом на альбумин - 2,1-2,3 ммоль/л [12].

Для хронического ГПТ рекомендуется выполнять лабораторные исследования каждые 3-6 месяцев, а при подборе дозы - один раз в неделю или две недели.

При наличии у пациента гиперфосфатемии необходимо снижать потребление продуктов питания с высоким содержанием фосфора (молочные продукты, орехи, пиво). Также необходимо убирать из повседневного рациона газированные напитки. Данный факт установили итальянские врачи - потребление большого количества кока-колы, содержащей много фосфорной кислоты, приводит к снижению эффективной абсорбции кальция. Несмотря на назначение высоких доз кальция при лечении послеоперационного гипопаратиреоза, коррекции гипокальциемии при одновременном употреблении газированных напитков добиться не удастся [30].

Разработка заместительной гормональной терапии при ГПТ очень сложна. Это связано с тем, что ПТГ очень короткое время находится в плазме крови и затем быстро разрушается в желудочно-кишечном тракте. Несмотря на это, недавно был проведен ряд исследований, в ходе которых в качестве заместительной гормональной терапии использовались рекомбинантный человеческий ПТГ (rhPTH(1-84)) и N-концевой фрагмент ПТГ (rhPTH(1-34)). Было показано, что оба препарата нормализуют уровень кальция в сыворотке крови, тем самым снижая потребность пациента в использовании высоких доз препаратов кальция и витамина D. Введение данных препаратов один раз в день приводит к значительным колебаниям уровня кальция в крови, два раза в день - нивелирует колебания кальция, однако не восстанавливает полностью кальций-фосфорный баланс в организме. В итоге появились идеи об использовании насосов (похожих на инсулиновые помпы при сахарном диабете) для поддержания нормального уровня кальция в крови с минимальными его колебаниями. Конечно, необходимы дальнейшие исследования по данной теме, чтобы определить, может ли данный метод улучшить качество жизни пациентов и снизить риск осложнений [42].

Пока еще заместительная гормональная терапия не вошла в стандарты лечения, аутотрансплантация ОЦЖ считается очень перспективным методом в профилактике и лечении ГПТ [36]. Однако, пересадка желез не всегда приводит к восстановлению кальций-фосфорного обмена. Лишь у 15-30% пациентов ОЦЖ приживаются и адекватно выполняют свою функцию [31]. Для улучшения данного показателя исследователи активно разрабатывают новые способы трансплантации ОЦЖ.

Интересно, что история трансплантологии началась как раз с ОЦЖ. Первую трансплантацию выполнил еще в 1892 году ученик Бильрота Антон фон Айзельсберг. Он пересадил ткань ЩЖ и ОЖЩ в

предбрюшинное пространство у кошек и продемонстрировал отсутствие развития судорог [48].

Принципиально существует 3 вида трансплантации: аутооттрансплантация - пересадка своих ОЩЖ, причем возможно это выполнить непосредственно во время операции или через какое-то время после операции пересадить уже криоконсервированный трансплантат; аллотрансплантация - пересадка ОЩЖ от другого человека, однако использование данного способа ограничено из-за обязательного использования иммуносупрессивной терапии; ксенотрансплантация - пересадка ОЩЖ от животных (метод в наше время не используется).

До сих пор остается открытым вопрос - в какое место лучше пересаживать ОЩЖ. Считается, что необходимо помещать железы в иммунопривилегированное место для того, чтобы длительно сохранять их жизнедеятельность. В связи с этим были предложены следующие места, имеющие гистогематические барьеры: семенники, надпочечники, латеральный желудочек мозга, однако проверить данные гипотезы мешают технические трудности.

В 2010 году была предложена эндоваскулярная аутооттрансплантация ОЩЖ. Экспериментальная работа была проведена на 14 собаках. Методика эндоваскулярной аутооттрансплантации заключается в удалении ОЩЖ. Далее их разделяют на 2-3 части и подшивают к интиму притоковой вены большой подкожной вены, после чего кровоток в притоковой вене восстанавливают. Через месяц после аутооттрансплантации ОЩЖ была доказана сохранившаяся функциональная активность фрагментов желез [3].

В 2015 году был произведен эксперимент на крысах по аутооттрансплантации ОЩЖ в печень и брюшину. Исследователи ожидали хороших результатов, но их надежды не оправдались. Достоверной

разности между группами крыс, которым ОЩЖ были пересажены в печень, брюшину и грудино-ключично-сосцевидную мышцу, не было [27].

В последнее время появилось новое направление в исследованиях по восстановлению функции ОЩЖ - выращивание культуры ткани ОЩЖ на трехмерной коллагеновой матрице [43]. Клетки *invitro* сохраняют свою активность в течение 10 недель и реагируют на изменение концентрации внеклеточного кальция [2].

Глава 2. Описание материала и методов исследования

Характеристика больных

Для выполнения первой задачи исследования был проведен анализ хирургического лечения 2078 пациентов с различной патологией ЩЖ в возрасте от 8 до 84 лет, находившихся на лечении в Университетской клинике СПбГУ с 2011 по 2015 год. Мужчин было 280 человек (13,47%), женщин - 1798 (86,53%). Средний возраст мужчин составил $46,47 \pm 12,49$ лет; средний возраст женщин - $49,68 \pm 12,04$ лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты, которые были включены в исследование, не имели заболевания ОЩЖ, не использовали лекарства, влияющие на кальций-фосфорный обмен в организме (пероральные добавки кальция и витамина D, анаболические вещества, антиэпилептические вещества).

Распределение пациентов по нозологии представлено на рисунке 1. Больше всего операций выполнялось по поводу папиллярного рака ЩЖ - 935 пациентов (45,00%), на втором месте по частоте находился диффузный токсический зоб (ДТЗ) - 710 пациентов (34,17%).

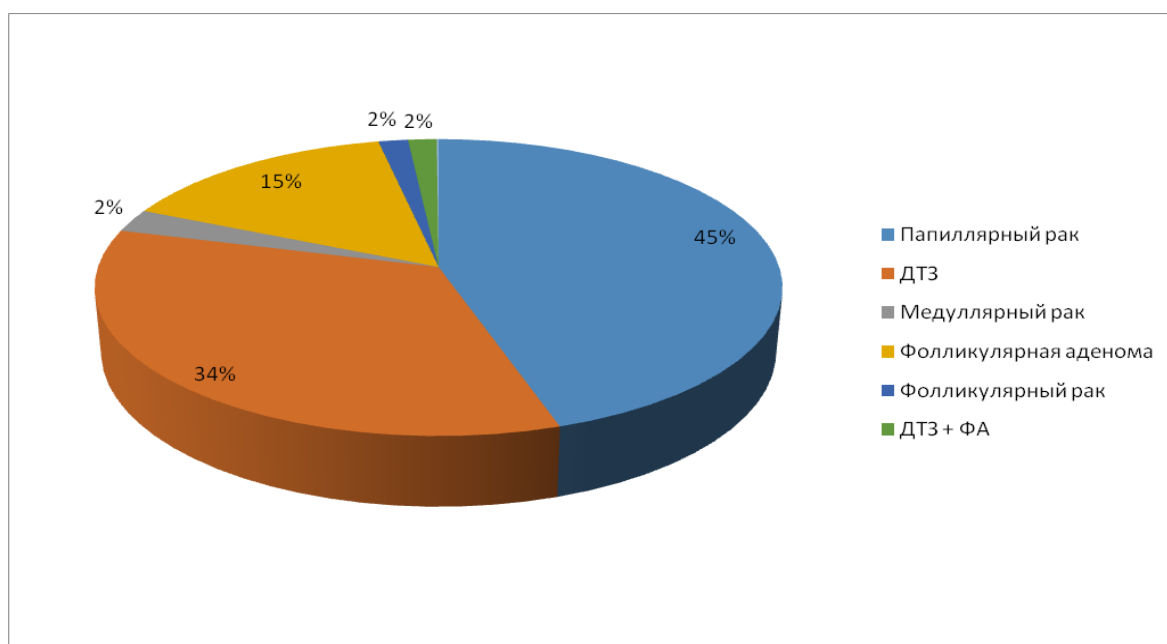


Рисунок 1 — Распределение пациентов по диагнозам

Распределение пациентов по различным оперативным вмешательствам представлено на рисунке 2. Самой частой операцией являлась тиреоидэктомия - 1791 пациент (86,19%).

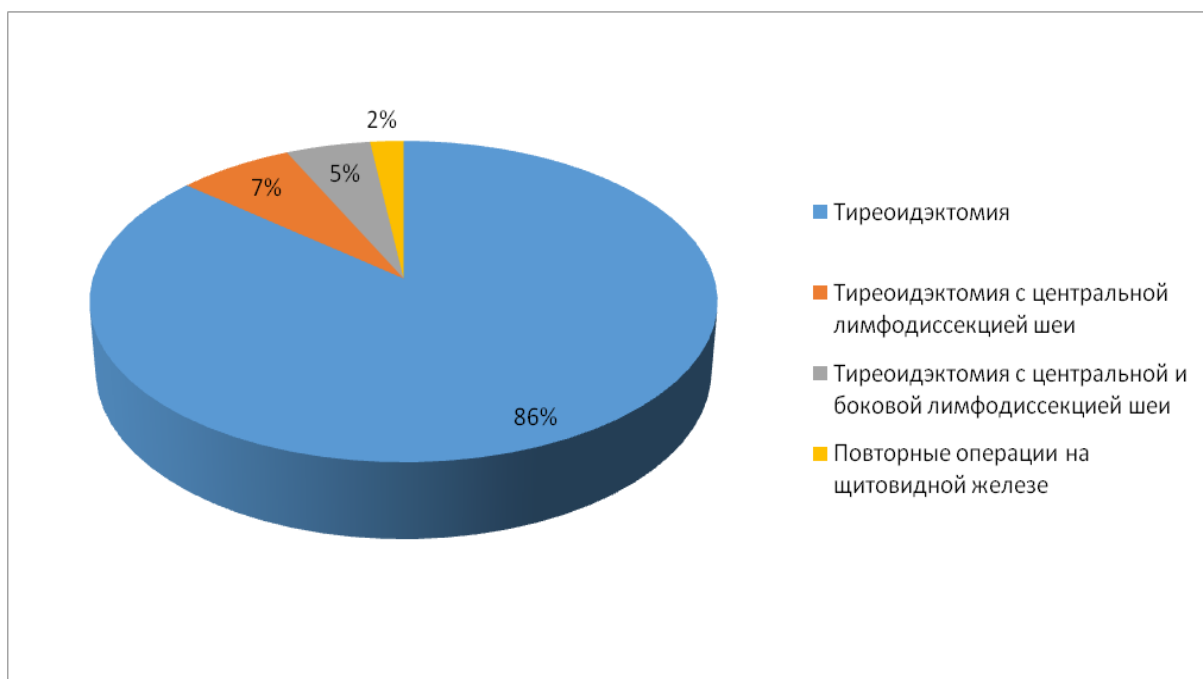


Рисунок 2 — Распределение пациентов по оперативным вмешательствам

Анализы на ионизированный кальций и ПТГ в сыворотке крови выполнялись до операции, на первые сутки после операции и на момент выписки. Референтные пределы для ионизированного кальция в сыворотке крови были следующими: 1,13 - 1,31 ммоль/л; для ПТГ с 2011 по 2014 год: 2,35-11,54 пмоль/л; для ПТГ в 2015 году: 1,3-9,3 пмоль/л.

Значение ПТГ в сыворотке крови в первые сутки после операции ниже 2,35 пмоль/л (2011-2014 год)/ 1,3 пмоль/л (2015 год) оценивалось как наличие послеоперационного ГПТ.

Для выполнения второй задачи исследования была проанализирована группа из 50 пациентов с диагнозом "фолликулярная опухоль", которым проводилась операция в объеме гемитиреоидэктомии с интраоперационной визуализацией околощитовидных желез. Отношение мужчин и женщин составило 1:1,6. Возраст пациентов варьировал от 35 до 77 лет.

Для интраоперационной визуализации ОЩЖ использовали препарат 5-АЛК "Аласенс", производства ФГУП ГНЦ "Ниолик". После попадания в организм данного вещества начинается активная выработка протопорфирина IX, который накапливается в клетках. При использовании поляризованного света на фоне остальных органов, которые имеют темно-синий цвет, ОЩЖ светятся розовым цветом. Пациенты перорально получали 1,5 г порошка 5-АЛК, растворенного в 30 мл воды за 2-3 часа до операции.

Для выполнения третьей задачи исследования была проанализирована 241 история болезни пациентов с диагнозом папиллярный рак ЩЖ (размер опухолевого узла по данным УЗИ не превышал 2 см, и отсутствовали сонографические признаки метастазов в регионарные лимфатические узлы). Пациенты были разделены на две группы: в первой группе - 113 человек, которым проводилось видеоассистированное вмешательство; во второй группе - 128 человек, которым проводилось традиционное оперативное вмешательство. Объем оперативного вмешательства в обеих группах - тиреоидэктомия.

Методика выполнения видеоассистированной тиреоидэктомии.

Пациент находился под эндотрахеальным наркозом на спине с умеренно запрокинутой назад головой. Горизонтальный разрез кожи длиной 1,5-2 см выполнялся по средней линии шеи на 2-4 см выше уровня рукоятки грудины.

Разделение коротких мышц шеи по белой линии производилось с помощью электрокоагуляции. Далее вводились ретракторы таким образом, чтобы медиальный отводил ткань доли ЩЖ в медиальном направлении, а латеральный - короткие мышцы шеи в латеральном направлении. С помощью данных манипуляций формировалось рабочее пространство. В него вводили следующие инструменты: эндоскоп диаметром 5 мм (Karl

Storz Hopkins II) с 30-градусным наклоном оптики, распатор-отсасыватель и ультразвуковой гармонический скальпель.

После пересечения боковой вены ЩЖ производили скелетирование и пересечение сосудов верхнего полюса ЩЖ. Далее мобилизовали верхний полюс ЩЖ до уровня расположения верхней ОЩЖ и с помощью эндовидеотехники у нижнего полюса доли выделяли возвратный гортанный нерв. После пересечения перешейка ЩЖ гармоническим скальпелем производили под прямым зрительным контролем оставшиеся этапы операции (постепенная мобилизация доли ЩЖ, выведение ее в рану и удаление).

Методы исследования

Определение биохимических показателей и уровня гормонов было произведено в лаборатории Университетской клиники СПбГУ (ФГБУ "СПМЦ" Минздрава России). Значения ионизированного кальция в сыворотке крови выполняли на автоматическом иммунохимическом анализаторе OLYMPUS AU-640; значения ПТГ - на автоматическом иммунохимическом анализаторе LIAISON DiaSorin (Италия) с 2011 по 2014 год и на иммунохимическом анализаторе Access/UniCel DxI в 2015 году.

Верификация диагноза осуществлялась общепринятыми методами диагностики: УЗИ ЩЖ выполнялось на аппарате Accuvix V10 фирмы «Medison» (Корея), с использованием линейного датчика шириной 38 мм, работающим с частотой 12 МГц, с оценкой размеров и эхографических характеристик ЩЖ.

Всем пациентам была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия для уточнения диагноза. После операции обязательно выполнялось плановое гистологическое исследование.

Статистический анализ

Полученные данные обрабатывались с помощью статистической программы STATISTICA for Windows. Большая часть данных была представлена количественными показателями, для описания групповых свойств которых рассчитывался комплекс статистических параметров (средние значения, стандартное отклонение). Сравнение в группах исследования проводилось с использованием критерия Стьюдента. Полученные результаты мы считали достоверными при получении $p < 0,05$.

Для построения графиков и диаграмм мы использовали графические возможности программ STATISTICA for Windows и Microsoft Excel.

Массив исходных данных состоял из показателей, полученных в результате обработки историй болезни и опроса пациентов со сниженными значениями ПТГ в первые сутки после операции. Учитывая цель и задачи исследования, было выполнено следующее:

1. Распределение данных по группам;
2. Расчет статистических параметров (средние значения, среднеквадратические отклонения);
3. Построение таблиц с расчетом процентов;
4. Построение и анализ графиков и диаграмм данных.

Глава 3. Результаты исследования

Первая задача:

Общее количество пациентов - 2078, средний возраст - $48,08 \pm 12,14$ лет (диапазон с 8 до 84 лет). Соотношение мужчины/женщины - 1/6,4 (n=280/1798).

Значения ионизированного кальция, ПТГ у пациентов до операции были в пределах нормы. В зависимости от уровня ПТГ пациенты были разделены на две группы (без послеоперационного ГПТ/ с послеоперационным ГПТ).

Частота послеоперационного ГПТ составила 22,33% (464 пациента). Сравнение основных характеристик пациентов двух групп отражено в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение показателей пациентов без и с послеоперационным
гипопаратиреозом

Характеристики	Пациенты без послеоперационного гипопаратиреоза (n=1614)	Пациенты с послеоперационным гипопаратиреозом (n=464)	p
Возраст, лет	$49,76 \pm 14,31$	$47,73 \pm 14,79$	0,6875
ИМТ, кг/м ²	$27,66 \pm 5,74$	$26,81 \pm 5,84$	0,7589
Объем щитовидной железы, мл	$43,08 \pm 31,70$	$42,50 \pm 30,28$	0,8293
Ионизированный кальций перед операцией, ммоль/л	$1,23 \pm 0,06$	$1,22 \pm 0,08$	0,8656
Ионизированный кальций в первые сутки после операции, ммоль/л	$1,16 \pm 0,07$	$1,04 \pm 0,10$	0,0012

Продолжение таблицы 2

Ионизированный кальций на момент выписки, ммоль/л	1,16±0,08	1,02±0,10	0,0011
Паратгормон перед операцией, пмоль/л	8,10±2,28	7,57±2,25	0,6874
Паратгормон в первые сутки после операции, пмоль/л	5,58±2,30	1,14±0,59	0,0007
Паратгормон на момент выписки, пмоль/л	6,23±2,19	1,61±0,74	0,0009

Результаты проведенного исследования говорят о том, что объем ЩЖ не влиял на частоту развития послеоперационного ГПТ. Для наглядности представлены диаграммы распределения (рисунок 3 и 4), на которых видно, что существенной разницы в распределении значений объема ЩЖ нет.

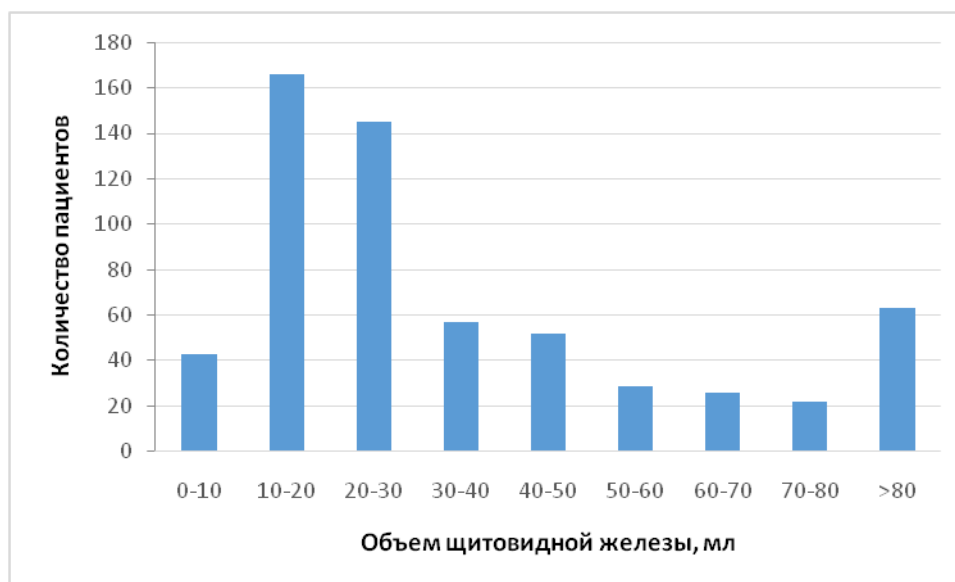


Рисунок 3 — Распределение пациентов с послеоперационным ГПТ по объему ЩЖ

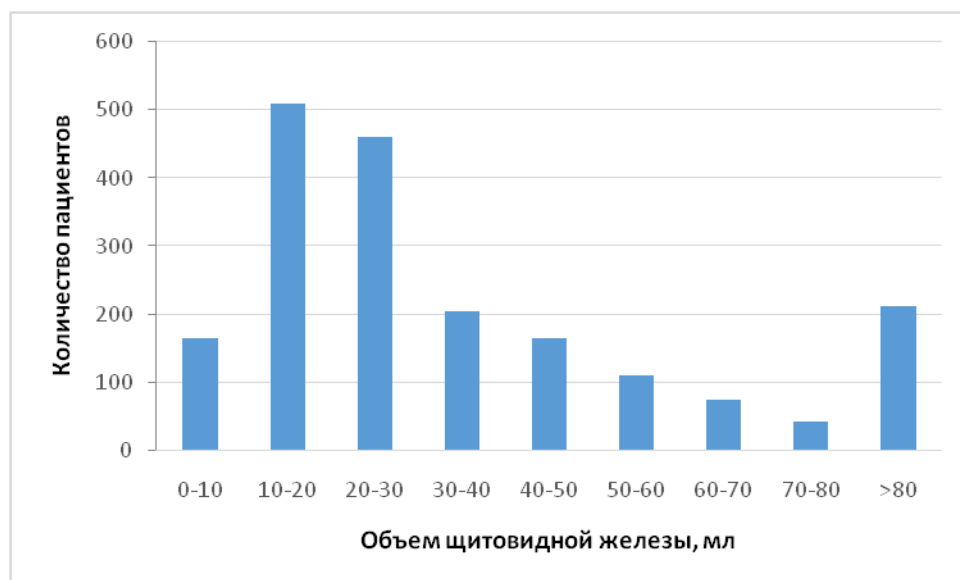


Рисунок 4 — Распределение пациентов без послеоперационного ГПТ по объему ЩЖ

Изучение динамики уровня ионизированного кальция и ПТГ выявило существенную динамику, которая представлена на рисунках 5 и 6.

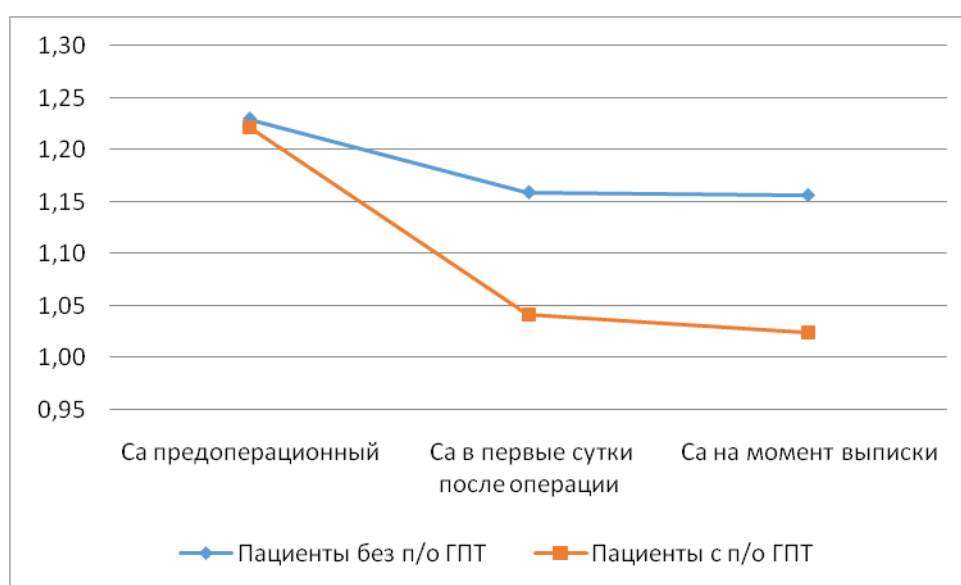


Рисунок 5 — Динамика изменения среднего уровня ионизированного кальция у пациентов без и с послеоперационным гипопаратиреозом

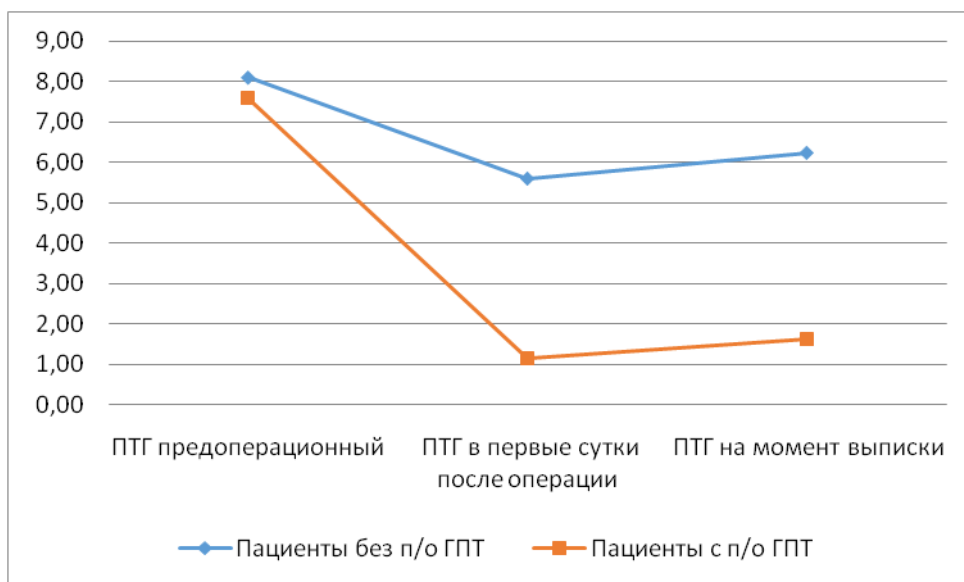


Рисунок 6 — Динамика изменения среднего уровня паратгормона у пациентов без и с послеоперационным гипопаратиреозом

Оценив частоту послеоперационного ГПТ при различных диагнозах, выяснилось, что чаще всего он возникает при операциях по поводу злокачественных новообразований (медуллярный и папиллярный рак) (рисунок 7).

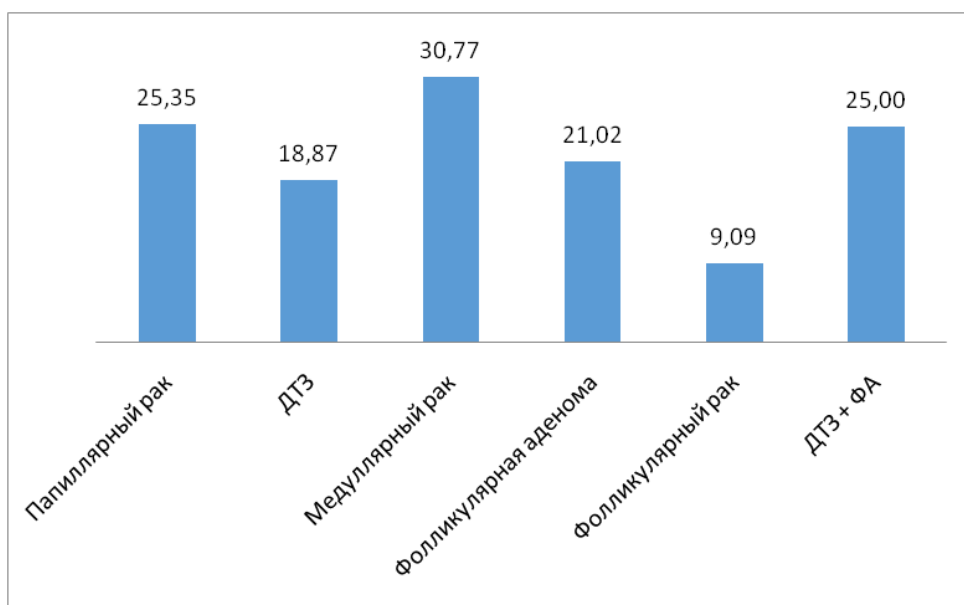


Рисунок 7 — Частота послеоперационного ГПТ при различных диагнозах

Послеоперационный гипопаратиреоз возникает чаще при операциях большего объема (тиреоидэктомия с центральной и боковой

лимфодиссекцией и тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией) (рисунок 8).

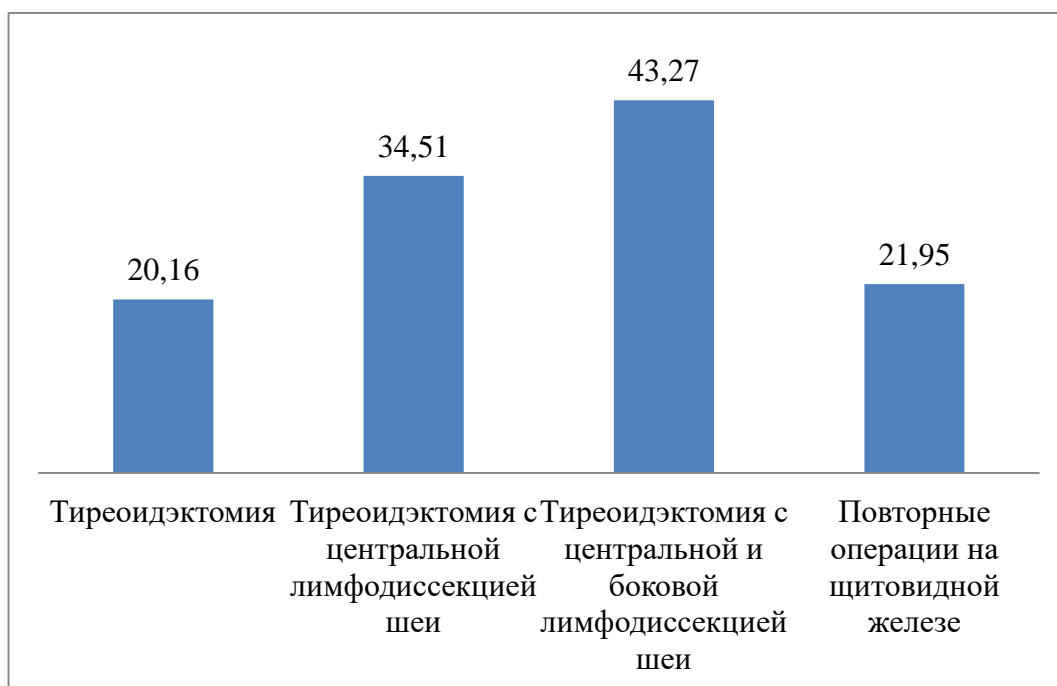


Рисунок 8 — Распределение процентов послеоперационного ГПТ при различных оперативных вмешательствах

Выяснилось, что при увеличении длительности операции увеличивается частота послеоперационного ГПТ, что, скорее всего, связано с большим объемом операции (рисунок 9). Также имеется тенденция к увеличению процента послеоперационного ГПТ при более позднем времени начала операции (рисунок 10). При этом в позднее время не отмечено увеличения объема проводившихся операций, поэтому можно предположить, что рост частоты ГПТ у пациентов, оперированных после 18:00, связан с накоплением усталости хирургов.

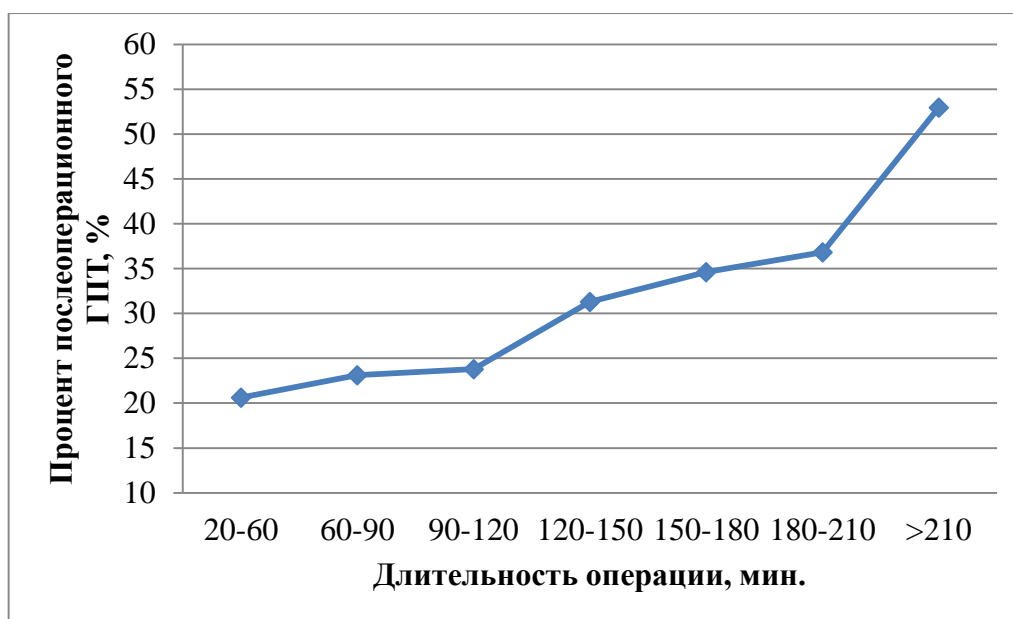


Рисунок 9 — Процент послеоперационного гипопаратиреоза при разной длительности операции

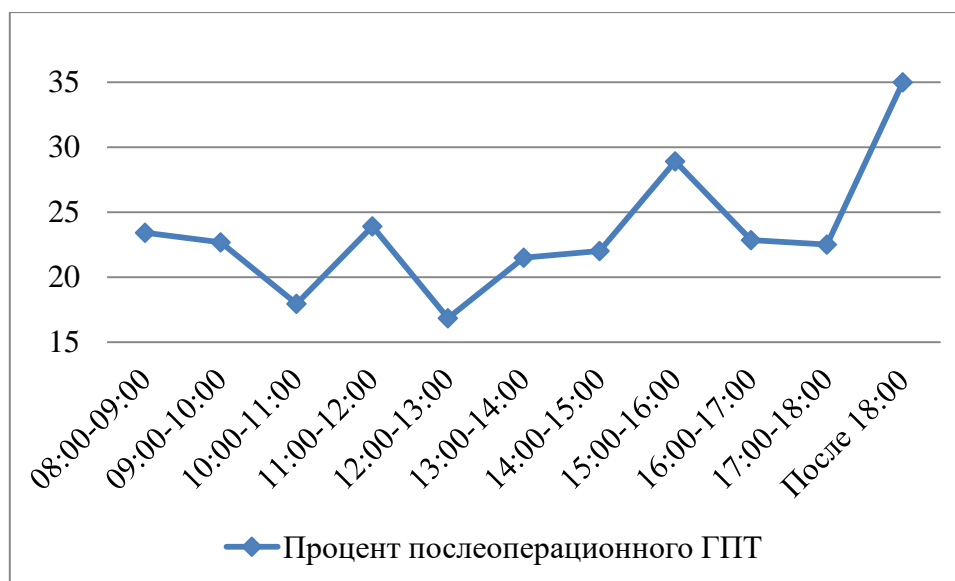


Рисунок 10 — Процент послеоперационного гипопаратиреоза в зависимости от времени начала операции

За период 2011 и 2012 гг. было прооперировано 449 человек, среди которых 102 человека имели послеоперационный ГПТ, из них у 12 человек диагностирован постоянный ГПТ (рисунок 11). Был опрошен 81 пациент с послеоперационным ГПТ. Предлагалось сообщить о жалобах сразу после

операции и в 2016 году, а также о длительности употребления препаратов кальция и витамина D.

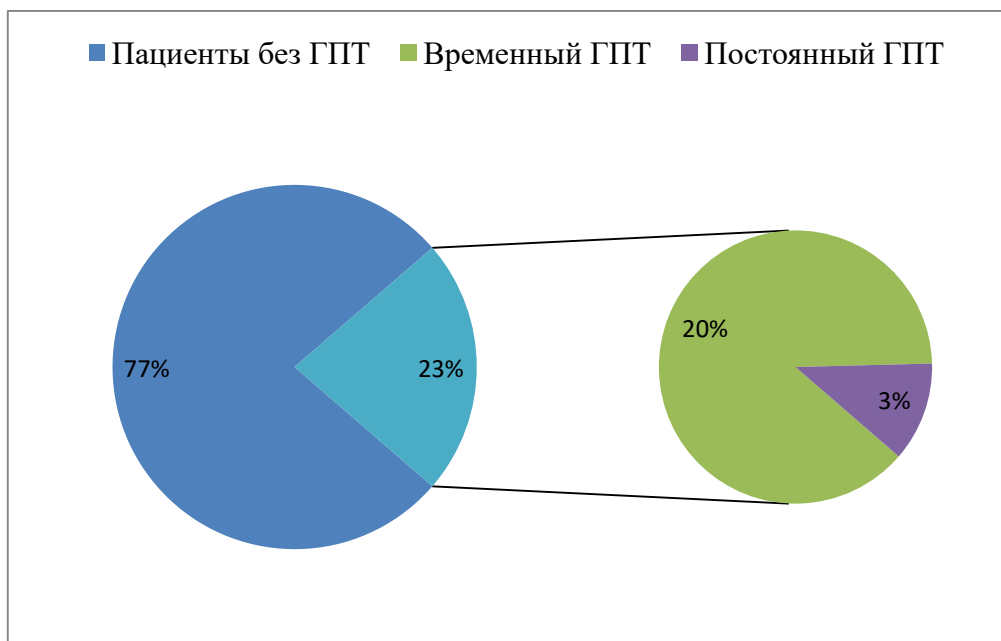


Рисунок 11 — Распределение пациентов по ГПТ за 2011-2012 годы

Выяснилось, что корреляции между значением ПТГ в первые сутки после операции и симптомами гипокальциемии нет (рисунки 12, 13, 14) Сравнение основных характеристик пациентов с временным и постоянным ГПТ отражено в таблице 3. Выяснилось, что у пациентов с постоянным ГПТ был достоверно больший объем ЩЖ, чем у пациентов с временным ГПТ.

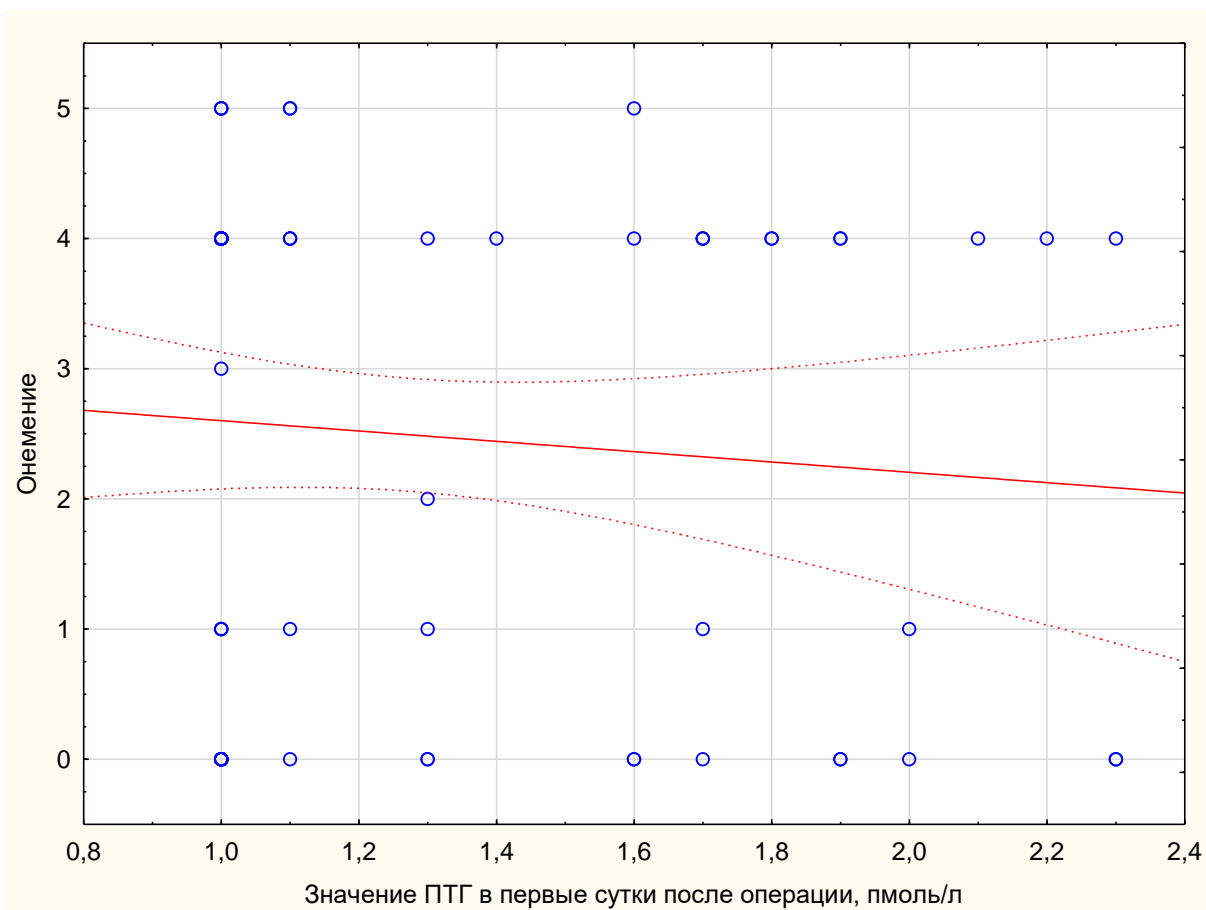


Рисунок 12 — Зависимость появления онемения от значения ПТГ (0 - нет симптомов, 1 - онемение пальцев рук, 2 - онемение пальцев ног, 3 - онемение лица, 4 - онемение пальцев рук и ног, 5 - онемение пальцев рук, ног и лица)

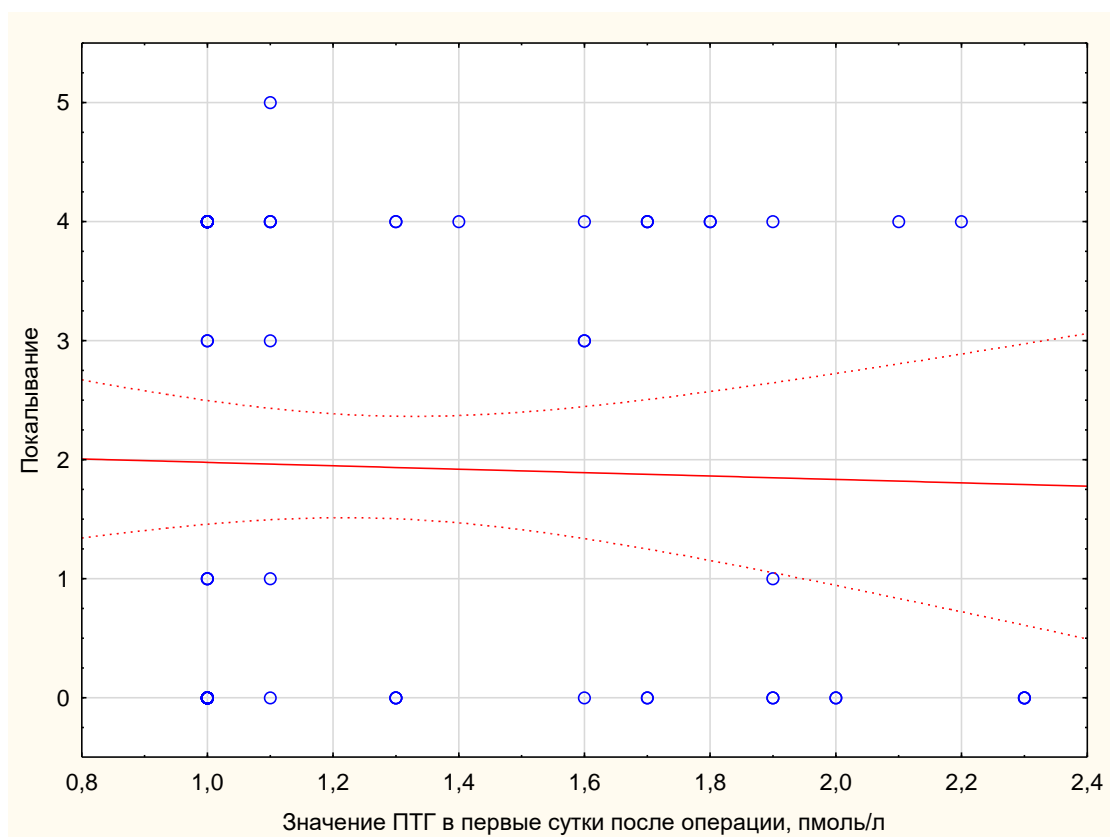


Рисунок 13 — Зависимость появления ощущения покалывания от значения ПТГ (0 - нет симптомов, 1 - покалывание в пальцах рук, 2 - покалывания в пальцах ног, 3 - покалывание в области лица, 4 - покалывание пальцев рук и ног, 5 - покалывание пальцев рук, ног и в области лица)

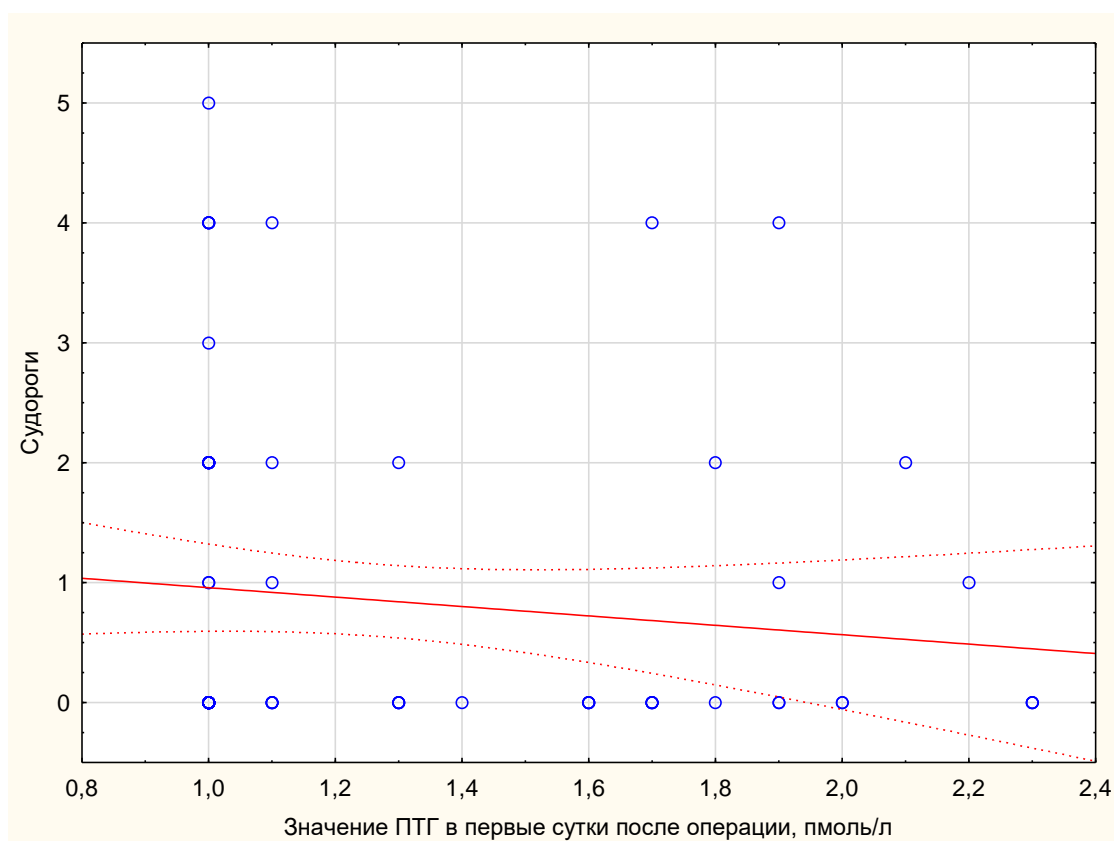


Рисунок 14 — Зависимость появления судорог от значения ПТГ (0 - нет симптомов, 1 - судороги рук, 2 - судороги ног, 3 - судороги мышц лица, 4 - судороги рук и ног, 5 - судороги рук, ног и мышц лица)

Появление онемения, покалывания и судорог не зависит от значения ПТГ. При одном и том же уровне ПТГ одинаково часто встречается бессимптомное и клинически выраженное течение послеоперационного ГПТ.

Мы провели аналогичный анализ по значению уровня ионизированного кальция. Достоверная корреляция имеется только между уровнем кальция и наличием судорог (рисунок 15). Чем меньше значение ионизированного кальция, тем у большего количества пациентов послеоперационный ГПТ проявлялся клинически в виде судорог.

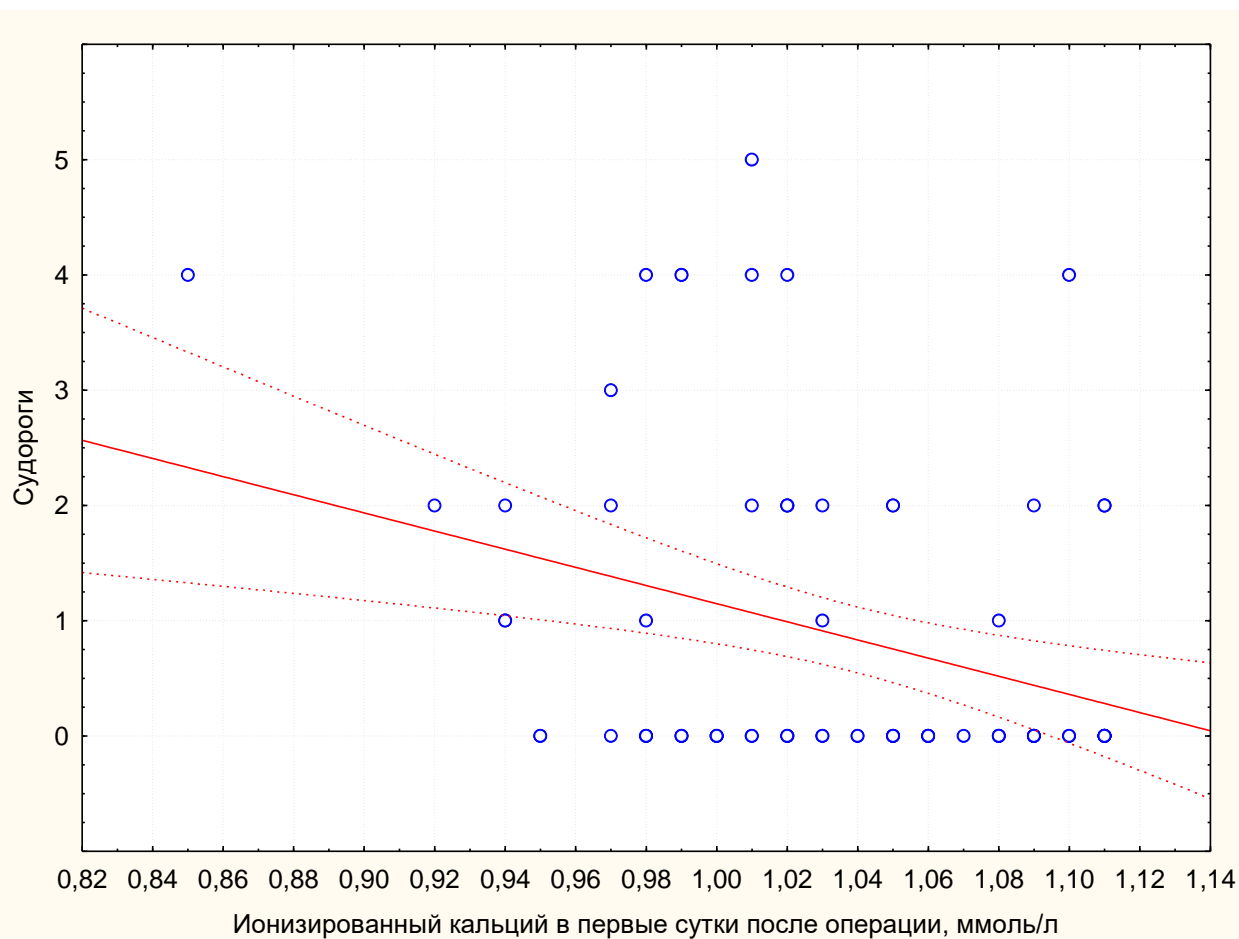


Рисунок 15 — Зависимость появления судорог от значения ионизированного кальция, ммоль/л (0 - нет симптомов, 1 - судороги рук, 2 - судороги ног, 3 - судороги мышц лица, 4 - судороги рук и ног, 5 - судороги рук, ног и мышц лица)

Таблица 3

Сравнение характеристик пациентов с временным и постоянным гипопаратиреозом

Показатели	Пациенты с временным ГПТ (69 человек)	Пациенты с постоянным ГПТ (12 человек)	p
Объем ЩЖ, мл	40,45±27,71	79,72±40,35	0,0156
Ионизированный кальций до операции, ммоль/л	1,23±0,04	1,26±0,03	0,1343

Продолжение таблицы 3

Ионизированный кальций, первые сутки после операции, ммоль/л	1,05±0,04	0,99±0,04	0,00095
Ионизированный кальций, на момент выписки, ммоль/л	1,01±0,07	0,97±0,05	0,1853
Ионизированный кальций, на конец 2016 года, ммоль/л	1,15±0,06	1,01±0,04	0,00065
ПТГ, до операции, пмоль/л	7,76±1,92	7,06±1,80	0,3333
ПТГ, первые сутки после операции, пмоль/л	1,31±0,36	1,07±0,11	0,0561
ПТГ, на момент выписки, пмоль/л	1,47±0,51	1,03±0,05	0,0262
ПТГ, на конец 2016 года, пмоль/л	4,3±1,01	1,69±0,15	0,00078
Койко-дни	4,13±1,70	4,67±2,17	0,5853
Возраст	49,90±10,05	46,83±14,86	0,4606
ИМТ, кг/м ²	27,86±4,44	26,77±3,10	0,5342

Изучение динамики уровня ионизированного кальция и ПТГ выявило существенную динамику, которая представлена на рисунках 16 и 17. На графиках видно, что при временном ГПТ уровень ПТГ и ионизированного кальция повышается до нормальных значений, однако не восстанавливается до цифр, которые были до операции.

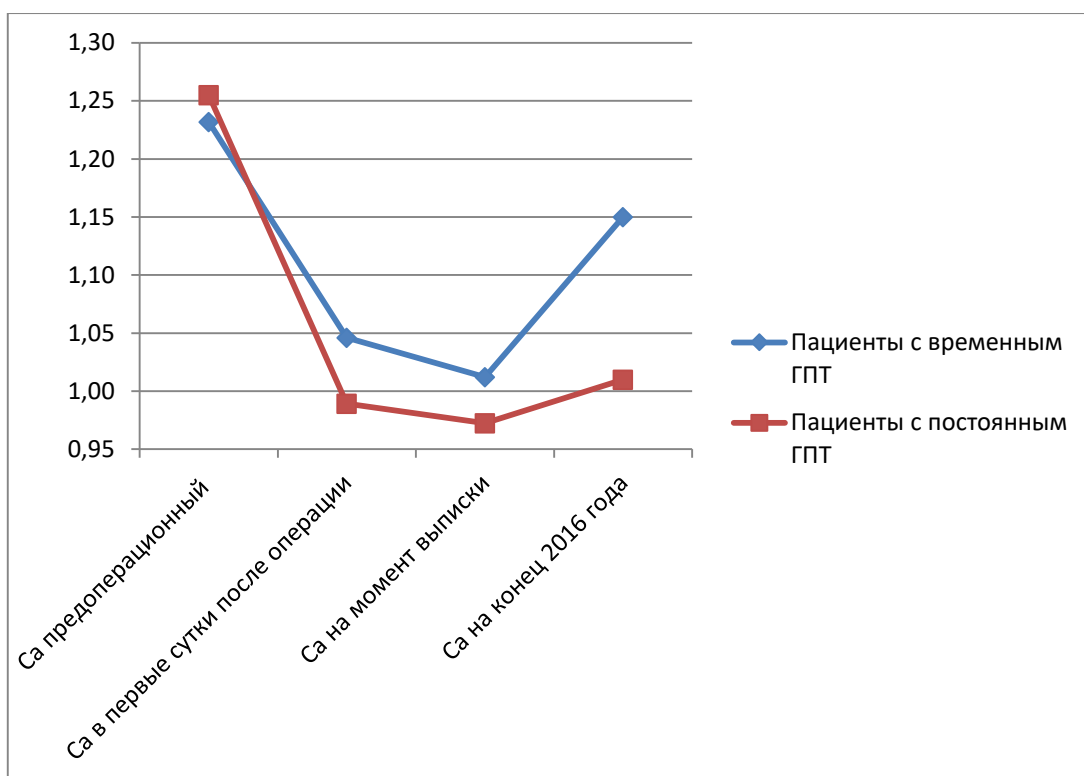


Рисунок 16 — Динамика изменения среднего уровня ионизированного кальция у пациентов с временным и постоянным гипопаратиреозом

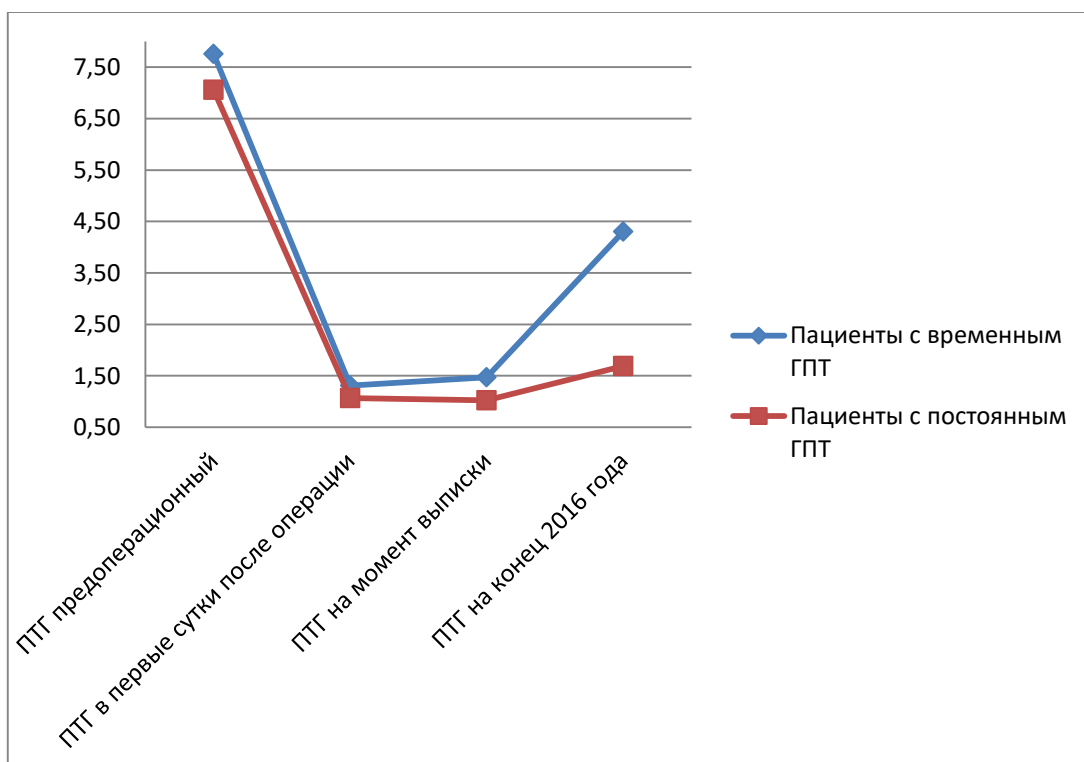


Рисунок 17 — Динамика изменения среднего уровня паратгормона у пациентов с временным и постоянным гипопаратиреозом

При большем объеме операции постоянный ГПТ возникает чаще (рисунок 18).

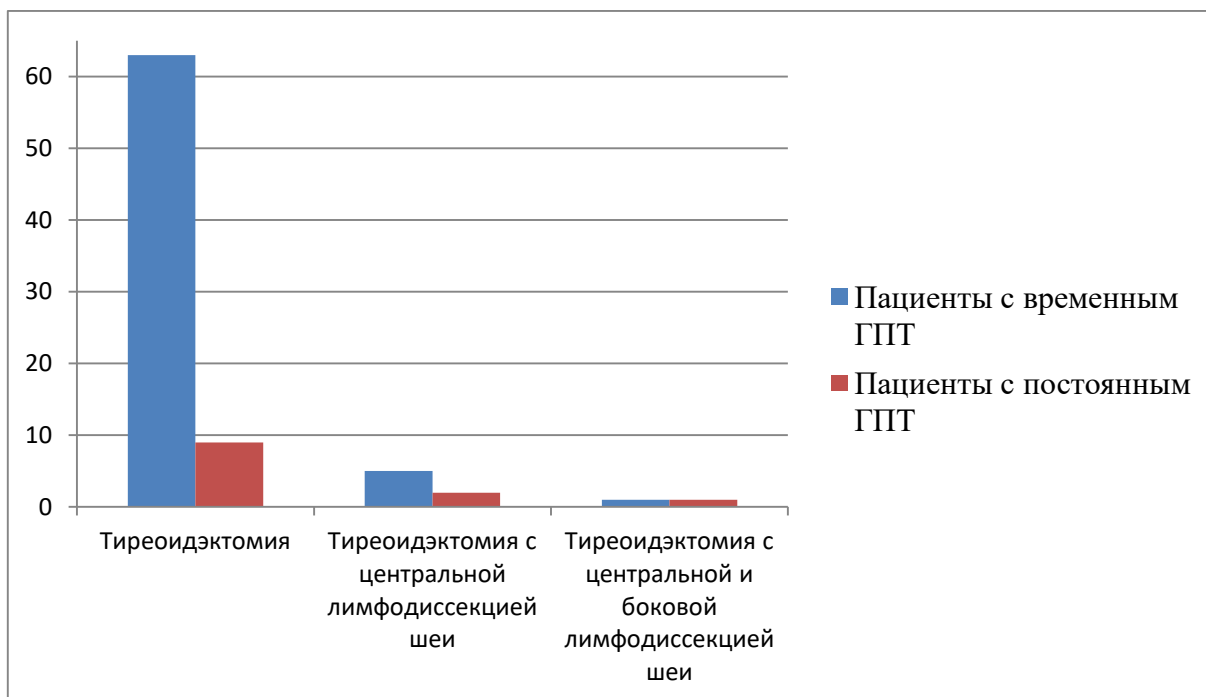


Рисунок 18 — Распределение пациентов с временным и постоянным ГПТ по операциям

Вторая задача:

50 пациентам с диагнозом "фолликулярная опухоль" была выполнена гемитиреоидэктомия с использованием фотодинамической интраоперационной визуализации ОЦЖ.

Используя данную методику, удалось визуализировать ОЦЖ в 88% случаев (у 44 пациентов). В лучах поляризующего света было отмечено отчетливое розово-оранжевое свечение ОЦЖ (изменение цвета можно наблюдать на рисунках 19, 20).

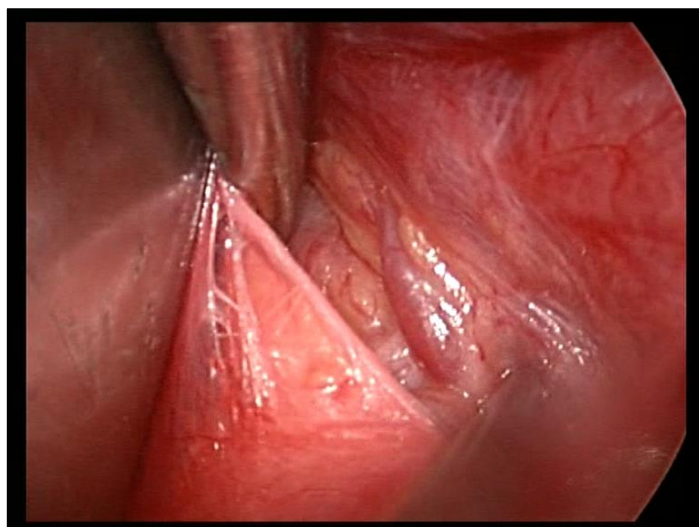


Рисунок 19 — Зона расположения ОЦЖ при обычном освещении

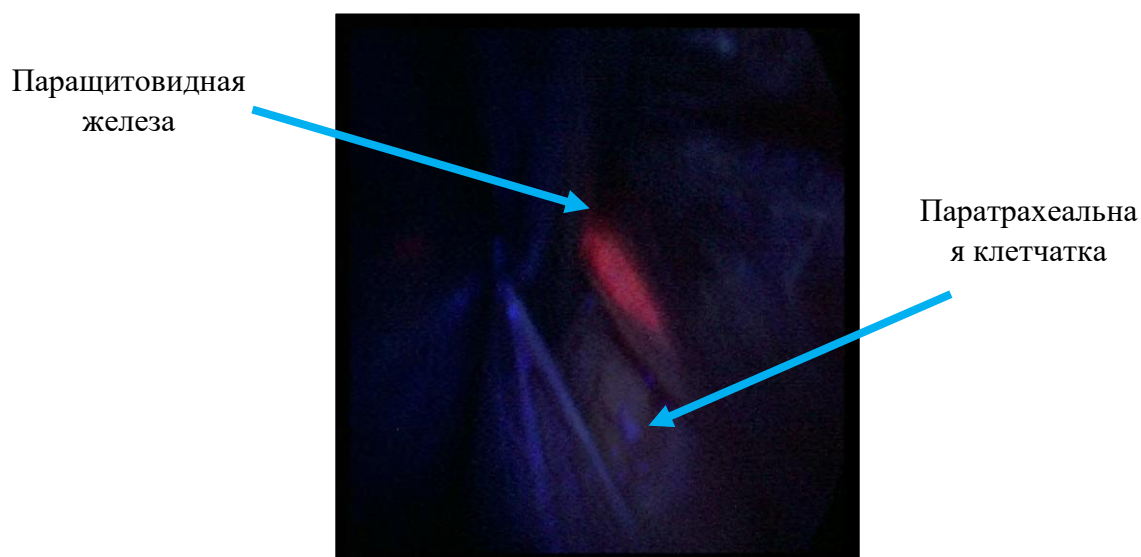


Рисунок 20 — Зона расположения ОЦЖ в режиме фотодинамической визуализации

Третья задача:

Общее количество пациентов 241. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа - 113 человек, которым выполнялась видеоассистированная операция; 2 группа - 128 человек, которым выполнялась традиционная операция.

Из следующих характеристик: возраст, размер узлов ЩЖ, приведенных в таблицах 4, 5, следует, что возраст и размер узлов в

группах сравнения достоверно не отличались. На рисунке 21 показано, что в данном исследовании женщины преобладали.

Таблица 4

Распределение пациентов по возрасту

Возраст	Видеоассистированная операция	Традиционная операция
Моложе 25 лет	8 (7,08%)	7 (5,47%)
26-40 лет	26 (23,01%)	29 (22,66%)
41-55 лет	40 (35,40%)	50 (39,06%)
56-65 лет	29 (25,66%)	31 (24,22%)
Старше 65 лет	10 (8,85%)	11 (8,59%)
Средний возраст	48,4±12,78	48,6±12,22
Всего	113	128

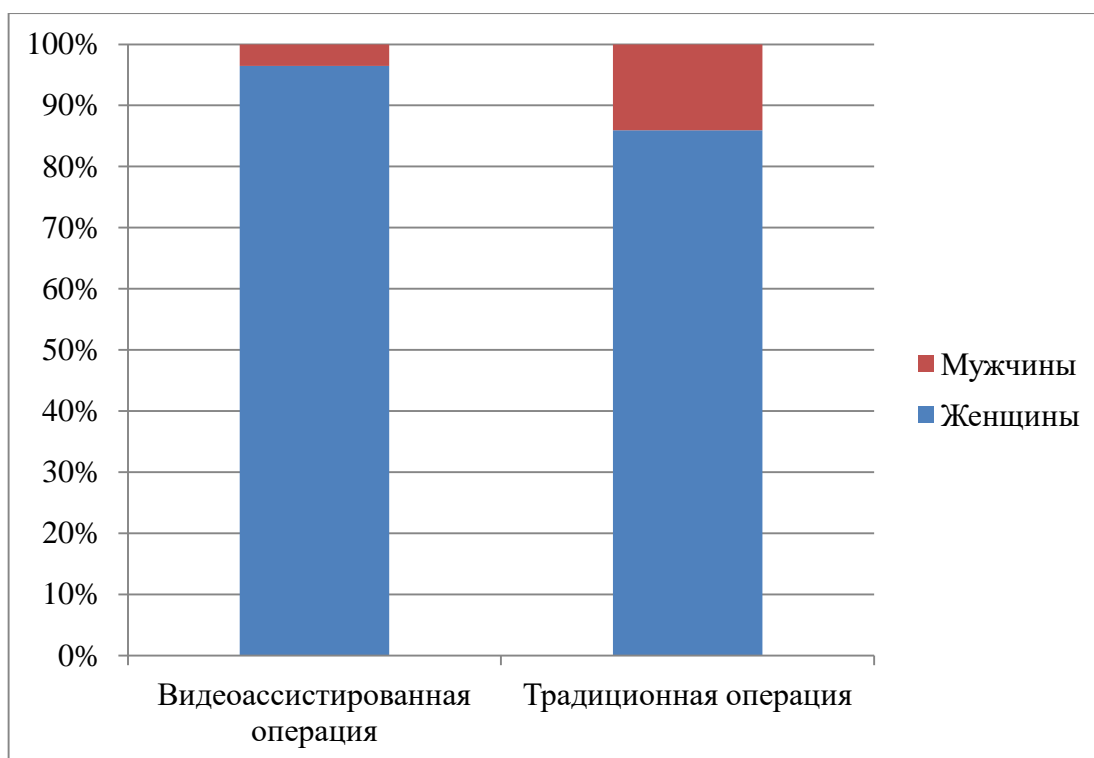


Рисунок 21 — Распределение пациентов по полу

Таблица 5

Средний размер узлов ЩЖ у пациентов в группах

Параметр	Видеоассистированная операция	Традиционная операция	p
Средний размер узлов ЩЖ, мм	11,02±3,51	12,52±4,20	0,7846

Таблица 6

Сравнение параметров пациентов из разных групп

Параметр	Видеоассистированная операция	Традиционная операция	p
Средняя длительность операции, мин	63,5±16	79,5±20	0,0452
Послеоперационный гипопаратиреоз транзиторный	16 (14,16%)	27 (21,09%)	0,0393

Данные, полученные в ходе исследования (таблица 6), говорят о том, что при использовании видеоассистированной тиреоидэктомии отмечается снижение частоты послеоперационного ГПТ. При этом времени на выполнение видеоассистированной операции требуется меньше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования выяснилось, что частота послеоперационного ГПТ в исследованной группе пациентов составила 22,33%, группа пациентов постоянного ГПТ - 2,67%, что соответствует данным мировой статистики.

Также нами были получены следующие данные: частота послеоперационного ГПТ увеличивается при увеличении длительности и объема операции.

Более того, выяснилось, что при временном послеоперационном ГПТ уровень ПТГ и ионизированного кальция повышается до нормальных значений, однако даже через 4-5 лет после операции не восстанавливается до значений, которые были до операции.

При использовании интраоперационной фотодинамической визуализации ОЦЖ и видеоассистированных операций снижается процент возникновения послеоперационного ГПТ. Следовательно, целесообразно более широкое внедрение в хирургию ЦЖ данных методик.

ВЫВОДЫ

1. Послеоперационный гипопаратиреоз наиболее часто развивается у пациентов после больших операций (тиреоидэктомия с центральной и боковой лимфодиссекцией и тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией) по поводу рака ЩЖ (в 44,23% и 34,51% случаев). Достоверное реже послеоперационный ГПТ развивается у пациентов после тиреоидэктомии - в 21,72% случаев ($p < 0,05$). Процент постоянного гипопаратиреоза составил 2,67%, возникает чаще при большем объеме щитовидной железы и операции.
2. При использовании фотодинамической интраоперационной визуализации околощитовидных желез удастся визуализировать ОЩЖ, что может быть успешно использовано для профилактики послеоперационного гипопаратиреоза. Однако для окончательного утверждения данного факта, необходимо проведение крупного исследования.
3. Использование видеоассистированной тиреоидэктомии при лечении пациентов с папиллярным раком ЩЖ вместо традиционной тиреоидэктомии позволяет снизить частоту послеоперационного ГПТ (с 21,09% до 14,16%, $p < 0,05$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атаршиков Д.С., Липатов Д.В. и др. Гипопаратиреоз и катаракта (обзор литературы) // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2009. - №4 (5). - С. 9–14.
2. Аюшеева А.В., Ильичева Е.А., Лепехова С.А. Послеоперационный гипопаратиреоз, способы профилактики и коррекции // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013. - № 1 (89). - С. 160–164.
3. Байков А.Н., Удут В.В., Попов О.С. и др. Послеоперационный гипопаратиреоз и новый способ его профилактики // Вестник ЮУрГУ. - 2010. - № 24. - С. 88–90.
4. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Санкт-Петербург: Питер, 2006. - 368 с.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 423 с.
6. Демичева Т.П., Шилова С.П. Статистический анализ распространенности болезней эндокринной системы в Пермском крае (по различным источникам информации) // Социальные аспекты здоровья населения. - 2016. - № 48 (2).
7. Зенкова А.В. Состояние функции околощитовидных желез до и после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы // Вестник Оренбургского университета. - 2010. - № 6 (112). - С. 74–77.
8. Иванов В.К., Горский А.И., Цыб А.Ф. и др. Динамика заболеваемости раком щитовидной железы после чернойбыльской катастрофы: эколого-эпидемиологический анализ // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). - 1999. - № 19 (4). - С. 35–48.
9. Калинин А.П., Павлов А.В., Александров Ю.К. Методы визуализации околощитовидных желез и паратиреоидная хирургия. Руководство для врачей. Москва: ВИДАР, 2010. - 231 с.

10. Килейников Д.В., Иванов А.Г. Анализ распространенности патологии щитовидной железы в Тверском регионе // Верхневолжский медицинский журнал. - 2012. - № 2. - С. 38–46.
11. Коваленко А.Е. Тиреоидэктомия и послеоперационный гипотиреоз // Здоровье Украины [Электронный ресурс]. URL: <http://health-ua.com/articles/2658>.
12. Комиссаренко Ю.И., Бобрик М.И., Сидорова И.В., Бурка О.А. Актуальные европейские рекомендации по ведению хронического гипопаратиреоза у взрослых // Международный эндокринологический журнал. - 2015. - № 5 (69). - С. 59–64.
13. Кузнецов Н.С., Симакина О.В., Ким И.В. Предикторы послеоперационного гипопаратиреоза после тиреоидэктомии и методы его лечения // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2012. - № 2 (8). - С. 20–30.
14. Лукьянчиков В.С. Гипокальциемия // Русский медицинский журнал. - 2013. - № 28. - С. 1429-1431.
15. Платонова М.Н. Йодный дефицит: современное состояние проблемы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2015. - №1. - С. 13–21.
16. Симакина О.В., Безунова Е.А. Новости мировой эндокринной хирургии // Эндокринная хирургия. - 2014. - № 1 (8). - С. 38–46.
17. Симакина О.В., Латкина Н.В., Ким И.В. Прогностическая ценность паратиреоидного гормона для диагностики ранней послеоперационной гипокальциемии после тиреоидэктомии // Эндокринная хирургия. - 2014. - №2. - С. 4–8.
18. Симакина О.В., Латкина Н.В., Кузнецов Н.С. Сравнительная оценка предикторов гипокальциемии у больных раком щитовидной железы на до- и послеоперационном этапе // Эндокринная хирургия. - 2014. - № 25 (3). - С. 14–22.

19. Славин Л.Е., Чугунов А.Н., Хасаншин М.М. Опыт применения доступа к возвратному нерву и паращитовидным железам в аспекте предупреждения послеоперационных осложнений при видеоассистированных операциях // Казанский медицинский журнал. - 2014. - № 95 (2). - С. 282–284.
20. Фархутдинова Л.М., Иванова М.А., Туник В.Ф. Гипопаратиреоз: современные представления и анализ клинического случая // Архив внутренней медицины. - 2016. - № 3 (29). - С. 71–76.
21. Шушкевич Н.И. Биохимия гормонов: учебное пособие по медицинской биохимии. Владимир: Издательство Владимирского государственного университета, 2009. - 68 с.
22. Abboud B., Sargi Z., Akkam M. et al. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia // Journal of the American College of Surgeons, 2002, № 195 (4), pp. 456–461.
23. Akasu H., Igarashi T., Tanaka K. et al. Photodynamic identification of human parathyroid glands with 5-aminolevulinic acid // Journal of Nippon Medical School, 2006, № 73 (5), pp. 246–247.
24. Al-Azem H., Khan A. Hypoparathyroidism // Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism, 2012, № 26 (4), pp. 517–522.
25. Asari R., Passler C., Kaczirek K. et al. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy // Archives of Surgery, 2008, № 143 (2), pp. 132–137.
26. Christou N., Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy // Journal of Visceral Surgery, 2013, № 150 (4), pp. 249–256.
27. Erikoglu M., Colak B., Toy H. et al. Parathyroid autotransplantation in rats having hypoparathyroidism // International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015, № 8 (9), pp. 16328–16333.
28. Gao B., Tian W., Jiang Y. et al. Application of carbon nanoparticles for parathyroid protection in reoperation of thyroid diseases // International Journal

of Clinical and Experimental Medicine, 2015, № 8 (12), pp. 22254–22261.

29. Gu J., Wang J., Nie X. et al. Potential role for carbon nanoparticles identification and preservation in situ of parathyroid glands during total thyroidectomy and central compartment node dissection // International journal of clinical and experimental medicine, 2015, № 8 (6), pp. 9640–9648.

30. Guarnotta V., Riela S., Massaro M. et al. The Daily Consumption of Cola Can Determine Hypocalcemia: A Case Report of Postsurgical Hypoparathyroidism-Related Hypocalcemia Refractory to Supplemental Therapy with High Doses of Oral Calcium // Frontiers in Endocrinology, 2017, № 8, pp. 1–5.

31. Guller U., Schonholzer C. Recurrent hyperparathyroidism in kidney failure patients after total parathyroidectomy and autotransplantation. Case report and review of the literature // Swiss Surgery, 2000, № 6, pp. 179–181.

32. Hackett D., Kauffman G. Historical perspective of parathyroid disease // Otolaryngologic clinics of North America, 2004, № 37 (4), pp. 689–700.

33. Jameson L. Harrison's Endocrinology. 2nd ed., 2010, p. 560.

34. Kakava K., Tournis S., Papadakis G. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review // International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research, 2016, № 30 (3), pp. 171–179.

35. Kuriloff D., Sanborn K. Rapid intraoperative localization of parathyroid glands utilizing methylene blue infusion // Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2004, № 131 (5), pp. 616–622.

36. Lorente-Poch L., Sancho J., Ruiz S. et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy // British Journal of Surgery, 2015, № 4 (102), pp. 359–367.

37. MacCallum WJ The physiology and the pathology of the parathyroid glands // Bulletin of the Johns Hopkins Hospital, 1905, № 86, pp. 625–633.

38. McCullough M., Weber C., Leong C. et al. Safety, efficacy, and cost savings

of single parathyroid hormone measurement for risk stratification after total thyroidectomy // *The American surgeon*, 2013, № 79 (8), pp. 768–774.

39. Powers J., Joy K., Ruscio A. et al. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States Using a large claims database // *Journal of Bone and Mineral Research*, 2013, № 28 (12), pp. 2570–2576.

40. Prospero J., Baptista P., Amary S. Paratireoides: estrutura, funções e patologia // *Acta otorrinolaringológica brasileira*, 2009, № 17 (2), pp. 53–57.

41. Reeve T., Thompson N. Complications of Thyroid Surgery: How to Avoid Them, How to Manage Them, and Observations on Their Possible Effect on the Whole Patient // *World Journal of Surgery*, 2000, № 8 (24), pp. 971–975.

42. Rejnmark L., Underbjerg L., Sikjaer T. Hypoparathyroidism: Replacement Therapy with Parathyroid Hormone // *Endocrinology and metabolism* (Seoul, Korea), 2015, № 30 (4), pp. 436–442.

43. Ritter C., Slatopolsky E., Santoro S. et al. Parathyroid cells cultured in collagen matrix retain calcium responsiveness: importance of three-dimensional tissue architecture // *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 2004, № 3 (19), pp. 491–498.

44. Ritter K., Elfenbein D., Schneider D. et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution // *Journal of Surgical Research*, 2015, № 197 (2), pp. 348–353.

45. Roh J., Park J., Park C. Total Thyroidectomy Plus Neck Dissection in Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma Patients // *Annals of Surgery*, 2007, № 4 (245), pp. 604–610.

46. Sheahan P., Mehanna R., Basheeth N. et al. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: A prospective study // *Laryngoscope*, 2013, № 123 (9), pp. 2324–2328.

47. Sweet G., Standiford S. Methylene-Blue-Associated Encephalopathy //

Journal of the American College of Surgeons, 2007, № 204 (3), pp. 454–458.

48. Toneto M., Prill S., Debon L. et al. The history of the parathyroid surgery // Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2016, № 43 (3), pp. 214–222.

49. Underbjerg L., Sikjaer T., Mosekilde L. et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study // Journal of Bone and Mineral Research, 2013, № 11 (28), pp. 2277–2285.

50. Urbano F. Signs of Hypocalcemia: Chvostek's and Trousseau's Signs // Hospital Physician, 2000, March, pp. 43–45.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Список печатных работ.

1. Макарьин В.А., Семенов А.А., Новокшенов К.Ю., Успенская А.А., Карелина Ю.В., Денисенкова В.Н. Послеоперационный гипопаратиреоз в хирургии щитовидной железы// Фундаментальная наука и клиническая медицина: Тезисы XX Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2017. — С. 172-173.